

ANNÉE 1923

THÈSE

261

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

SERRÉ Roger

Né le 2 Mars 1894, à VRITZ (Loire-Inférieure)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

des

Localisations Viscérales

de la Maladie de Recklinghausen

(TUMEURS PLEURO-PULMONAIRES)

PARIS

ÉDITIONS RHÉA

21, Rue Cujas

1923

261

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
des
LOCALISATIONS VISCÉRALES
de la Maladie de Recklinghausen
(TUMEURS PLEURO-PULMONAIRES)

ANNÉE 1923

THÈSE

N°

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

SERRÉ Roger

Né le 2 Mars 1894, à VRITZ (Loire-Inférieure)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

des

Localisations Viscérales

de la Maladie de Recklinghausen

(TUMEURS PLEURO-PULMONAIRES)

PARIS

ÉDITIONS RHÉA

21, Rue Cujas

—
1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen M. G.-H. ROGER.

Professeurs :

Anatomie	MM.
Anatomie médico-chirurgicale.....	NICOLAS.
Physiologie	CUNEO.
Physique médicale.....	CH. RICHET.
Chimie organique et chimie générale.....	ANDRÉ BROCA.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BESANÇON.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BRUMPT.
Pathologie médicale.....	MARCEL LABBÉ.
Pathologie chirurgicale.....	N.
Anatomie pathologique.....	N.
Histologie	LETULLE.
Opérations et appareils.....	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	DUVAL.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	CARNOT.
Médecine légale.....	BERNARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée.....	MENETRIER.
	ROGER.
	ACHARD.
	BRANCA.
Clinique médicale.....	WIDAL.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	MARFAN.
	NOBECOURT.
	DUPRÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	JEANSELME.
Clinique des maladies des enfants.....	PIERRE MARIE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	TEISSIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DELBET.
Clinique des maladies du système nerveux.....	LEJARS.
Clinique des maladies contagieuses.....	HARTMANN.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	DE LAPPERSONNE.
	LEGUEU.
	BAR.
Clinique ophtalmologique	COUVELAIRE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	BRINDEAU.
	J.-L. FAURÉ.
Clinique d'accouchements.....	AUGUSTE BROCA.
	VAQUEZ.
	SEBILLEAU.
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile.....	
Clinique thérapeutique	
Clinique oto-rhino-laryngologique	

Agrégés en exercice :

MM.	DESMAREST.	LABBÉ HENRI.	OKINCZYC.
ABRAMI.	DUVOIR.	LANGLOIS.	PHILIBERT.
ALGLAVE.	FIESSINGER.	LARDENNOIS.	RATHERY.
BASSET.	GARNIER.	LE LORIER.	RETTERER.
BAUDOIN.	GOUGEROT.	LEMIERRE.	RIBIERRE.
BLANCHETIERE.	GREGOIRE.	LEQUEUX.	RICHAUD.
BRANCA.	GUENIOT.	LEREBOULET.	ROUSSY.
CAMUS.	GUILAIN.	LERI.	ROUVIERE
CHAMPY.	GUILLEMINOT.	LEVY-SOLAL.	SCHWARTZ An. et me
CHEVASSU.	HEITZ-BOYER.	MATHIEU.	TANON.
CHIRAY.	JOYEUX.	METZGER.	TERRIEN.
CLERC.	LAIGNEL - LAVAS-	MOCQUOT.	TIFFENEAU.
DEBRÉ.	TINE.	MULON.	VILLARET.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MA FAMILLE

Témoignage de ma profonde affection filiale
et fraternelle.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LETULLE,
*Professeur d'Anatomie pathologique à la Faculté de
Médecine,
Médecin de l'Hôpital Boucicaut,
Membre de l'Académie de Médecine.*

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ BERGE,
MÉDECIN DE L'HÔPITAL BROUSSAIS,

qui m'a donné le sujet de cette Thèse,
témoignage de ma profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUSSY,

qui obligeamment a mis le Laboratoire
d'Anatomie Pathologique à notre disposition.

HISTORIQUE

L'Histoire de la Neurofibromatose remonte à Recklinghausen, qui, en 1882, entreprit la synthèse des éléments épars dans les observations antérieures des Dermatologistes, des Chirurgiens et des Anatomico-pathologistes.

Nous n'entreprendrons pas l'historique général de la Maladie de Recklinghausen, nous nous bornerons seulement à ses manifestations viscérales et à leurs conceptions histopathologiques.

Dans l'étude des fibromatoses viscérales, nous ne retiendrons ici que les travaux de Pierre Marie et Branca, de Pierre Marie et Couvelaire, ainsi que les publications récentes de Lhermitte et Leroux, Masary et Walser.

Nous parlerons tout spécialement de la fibromatose pulmonaire, dépourvue de littérature médicale, en dehors du cas de Mackie Whyte publié en août 1907 dans le *Scotish Medical and Surgical Journal*, dont nous relatons plus loin l'observation. Nous avons tout récemment trouvé un cas remarquable de ces tumeurs pulmonaires, dans le service du Docteur Bergé, André, à l'Hôpital Broussais, qui a eu la bonne fortune de pouvoir faire l'autopsie intégrale de cette intéressante malade.

Les conceptions histologiques de la Neurofibromatose ont beaucoup varié au cours de ces dernières années. Après Virchow qui distinguait des névromes purs, des névromes mixtes (véritables neurofibromes), et des faux névromes (fibro-myxomes, fibro-sarcomes),

Recklinghausen groupa en 1882, tous les cas sous le chapitre des fibromes.

A cette conception purement conjonctive où les tumeurs sont considérées comme dérivées du péri-nèvre, Bard en 1885, opposa une théorie reprise par Durante, dans laquelle le neurofibrome dériverait de la cellule segmentaire de la fibre nerveuse, c'est-à-dire d'une cellule nerveuse bien déterminée, le neuro-blaste périphérique. Mais avec les recherches de Held et de Nageotte sur l'histologie des nerfs, et les travaux de Verocay, de Trupier, de Bard, de Gall, Gautier, Delore ; et surtout avec les études récentes de Lhermitte et Leroux, s'est édifiée la théorie nouvelle de la Neurogliomatose périphérique, développée aux dépens de la gaine de Schwann, ou névroglie périphérique.

CHAPITRE PREMIER

Tumeurs viscérales du Tractus digestif

Ces cas de neurofibromatose n'éveillèrent pas tout d'abord l'attention des auteurs. Parmi eux, Sangalli signala le premier, en 1860, la présence de petites tumeurs saillant à la surface extérieure de l'estomac de sa vieille femme atteinte de Neurofibromatose. Recklinghausen dans la première de ses observations, trouva des nodosités sur l'estomac, le colon transverse et l'intestin grêle.

Leur étude commença avec Pierre Marie et Branca qui, en 1895, trouvèrent chez un neurofibromateux, de petits fibromes développés sur le trajet des nerfs de l'intestin, dans la sous-muqueuse intestinale, au niveau d'une large ulcération de la fin de l'iléon.

En 1899, Pierre Marie et Branca observaient chez un malade de 55 ans, des tumeurs intestinales et stomacales ; sur l'intestin grêle, une dizaine de petites tumeurs de consistance fibreuse, deux au niveau du duodénum, les autres sur le jéjunum et l'iléon. A la face postérieure de l'estomac, deux tumeurs fibreuses sous-péritonales, de la grosseur d'une noisette, l'une au voisinage du pylore, l'autre sur la grosse tubérosité.

Ces tumeurs siégeant en pleine couche musculaire, avec muqueuse normale seulement soulevée, sont considérées par ces auteurs comme « des fibromes constitués par des fibres et cellules conjonctives..... parcourus par de nombreux vaisseaux gorgés de sang. »

Leroux et Lhermitte ont rapporté à la Société de Neurologie (22 mars 1923) quatre cas de gliomes viscéraux, dont la structure leur a semblé en tout point identique à celle des tumeurs des nerfs périphériques et des racines rachidiennes. 1^{er} cas : tumeur du volume d'une mandarine, à la face antérieure de l'antrum pylorique chez un homme de cinquante ans ; 2^e cas : tumeur de même volume, développée dans la sous-muqueuse de la région pylorique ; 3^e cas : tumeur volumineuse dans la paroi du cœcum chez un homme de 45 ans ; 4^e cas : tumeur du volume d'une orange, incluse dans la paroi de la grande courbure de l'estomac, chez un homme de 79 ans. Toutes ces tumeurs sont développées au sein de la sous-muqueuse du tractus digestif.

Massary et Walser ont rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (1923), l'observation d'une malade âgée de 24 ans qui présentait avec un syndrome d'anémie aiguë une tumeur volumineuse de la face antérieure de l'estomac, offrant des caractères absolument comparables aux gliomes périphériques de Lhermitte et Leroux.

CHAPITRE II

Tumeurs pleuro-pulmonaires

Faits cliniques et anatomo-pathologiques

OBSERVATION 1.

Observation communiquée par MM. André BERGÉ, LESTOQUOY et LAUNAY.

Madame M. V. D..., âgée de 51 ans, fleuriste, entre à l'Hôpital Broussais, dans le service du Docteur André Bergé, le 10 avril 1923, pour Neurofibromatose généralisée et Pleuro-pneumopathie.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Père mort à 57 ans de diabète compliqué d'une affection cardiaque. Mère morte paralysée.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Fille unique, célibataire, n'a présenté ni grossesse ni fausse couche, réglée régulièrement depuis l'âge de 11 ans, a eu une rougeole et une scarlatine dans l'enfance.

EVOLUTION DE LA MALADIE. — A partir de la 11^e année, sa colonne vertébrale qui était normale commence à se déformer, déformation qui s'accroît progressivement et se fixe vers l'âge de 18 ans ; la malade présente une cypho-scoliose dorsale extrêmement prononcée, avec une très grosse saillie à la partie moyenne de l'hémi-thorax droit en arrière. Dès la première enfance apparut une tumeur sous-mentonnière. Depuis l'âge de 30 ans, peu à peu, elle a vu tout son corps (particulièrement le tronc et le cou), se couvrir d'innombrables petites tumeurs cutanées, presque toutes de la dimension d'un petit pois ou d'un grain de mil, certaines

d'un haricot, — toutes molles et indolores — disséminées sans ordre, le tronc en est comme criblé. Au niveau du mamelon droit pend une tumeur de la dimension du pouce. On retrouve ces tumeurs molluscoïdes à la face palmaire des mains et à la face interne de la joue droite.

Quelques tumeurs sous-cutanées roulant sous le doigt, dures et douloureuses à la pression, deux ou trois au niveau des espaces intercostaux droits ; et une de la forme d'un ganglion vers le tiers inféro-interne du bras droit, douloureuse à la pression avec irradiation dans le petit doigt, cette tumeur est caractéristique d'un névrome du nerf cubital.

En 1920, la malade a été opérée à la Salpêtrière, par le Docteur Jean Berger, d'un névrome douloureux siégeant un peu au-dessus du creux poplité gauche, qui la gênait beaucoup pour marcher et s'asseoir. Ce névrome semblait siéger sur le trajet du nerf sciatique. Les douleurs persistèrent à ce niveau, et un an plus tard réapparaissait au même point, très rapidement, une tumeur névromateuse atteignant le volume des deux poings, faisant le tour de la cuisse, spontanément très douloureuse, avec irradiations dans tout le membre, nécessitant une amputation au-dessus du tiers supérieur de la cuisse (le 26 janvier 1922).

Actuellement la peau de la malade présente de l'ichtyose sur toute l'étendue du corps, avec fine desquamation furfuracée. Le teint général de la face et du tronc est jaune fauve, la peau est littéralement semée d'innombrables petites taches pigmentaires brun jaunâtre, la région fessière présente quatre ou cinq larges taches jaune noirâtre, ayant l'aspect de nævi ; sur le tronc (région épigastrique surtout) et derrière le sacrum, se voient plusieurs taches lenticulaires violettes, planes ou saillantes. Autour des yeux on note une pigmentation noirâtre accentuée et deux plaques de xanthelasma au niveau des paupières.

A l'examen des poumons, on note une matité absolue totale à droite et au sommet gauche ; silence respiratoire correspondant ; présence de râles sous-crépitaux à la base du poumon gauche ; ni toux, ni expectoration ; dyspnée intense et angoissante ; doigts hippocratiques révélant l'existence d'une pleuro-pneumopathie lente. La radioscopie révèle une opacité forte de l'hémithorax droit, empêchant de voir le gril costal.

L'examen du cœur montre un dédoublement du premier

bruit ; la malade aurait fait voilà deux mois des accidents d'hypoastotie.

Malade asthénisée, cachectique, possédant relativement un bon psychisme.

Pupilles égales réagissant bien à la lumière, réflexes rotatiens normaux. Wasserman négatif. Tension artérielle 13/8.

L'examen des urines ne révèle ni sucre, ni albumine.

La malade très cachectique, ayant de véritables crises de dyspnée angoissante, meurt le 2 mai d'asphyxie lentement progressive.

AUTOPSIE.

La cavité pleurale gauche présente un épanchement de 300 grammes environ ; au niveau de la cavité pleurale enkystée dans laquelle est contenu cet épanchement, la plèvre est rouge foncé, injectée et hérissée de petites tumeurs saillantes, blanchâtres, de consistance fibreuse, criant sous le couteau ; les unes déposées en plaques sur la plèvre épaissie, les autres plus saillantes (quelques-unes de la grosseur d'une noisette). Le poumon gauche rétracté adhère légèrement au niveau de son sommet, à une tumeur grosse comme le poing, qui, à première vue, paraît formée aux dépens de la plèvre épaissie, à laquelle elle adhère intimement. Cette grosse tumeur du sommet gauche du poumon, en rejoule considérablement le lobe supérieur, auquel en quelque sorte elle se substitue. — Poumon mollasse. — A la surface de la plèvre viscérale, s'observent plusieurs nodules fibreux, aplatis en tache de bougie, qui sur la coupe paraissent être des épaississements pleuraux. La grosse tumeur fibroïde du sommet gauche, sur coupes, se montre constituée d'un tissu ligneux, blanchâtre, semblable à celui d'un fibrome utérin. Il est creusé vers son centre d'une petite cavité irrégulière contenant un liquide citrin, paraissant être le résultat d'une nécrose. A la partie supérieure se voit une zone en bande arquée, de 1 centimètre environ d'épaisseur, téléangiectasique, semblant être faite de vaisseaux très dilatés, quelques-uns de quelques millimètres de diamètre. Le poumon droit adhère fortement en arrière et au sommet à la gouttière thoracique et à la colonne vertébrale — légères adhérences molles en avant. — A première vue, il est transformé entièrement (surtout son lobe supérieur), en un bloc fibreux de consistance ligneuse. Il fait

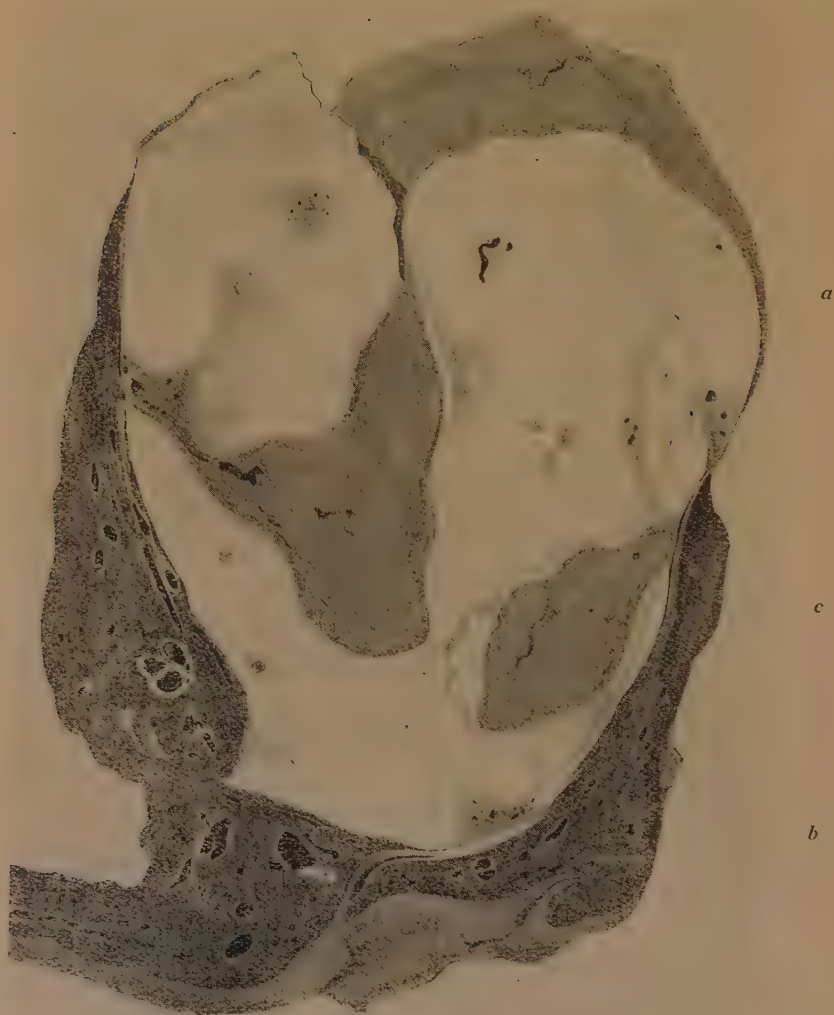


PLANCHE I. — *Légende.*

- a) Tumeur neuro-gliomateuse.
- b) Vaisseaux télangiectasiques.
- c) Tissus de nécrose.

littéralement sculpter le sommet pulmonaire pour le détacher et cela avec une peine extrême. Le poumon est refoulé sous forme d'une lame mince, il forme une minime écorce à la surface d'un énorme fibrome de la dimension d'une noix de coco, qui sur coupes se trouve tout entier fait de tissu fibroïde, blanchâtre, qui en constitue presque toute la masse du poids de 1 kilogramme 430. Il y a quelques tumeurs arrondies agglomérées et saillantes sur le diaphragme.

Rien au péricarde sauf une petite adhérence de la pointe du cœur ; aorte thoracique normale ; cœur très petit avec un minuscule papillome fibreux sur la grande valve de la mitrale ; pas d'autre lésion valvulaire, sauf quelques petits épaississements mollasses fibreux sur les valves tricuspidiennes.

Rien au cerveau un peu pâteux ; pas de lésions osseuses crâniennes ; minimes exostoses lenticulaires à la surface du frontal.

Sur le trajet du nerf cubital au bras droit, le névrome constaté cliniquement se présente comme une tumeur ovoïde, olivaire, blanchâtre, paraissant nettement faite d'une hypertrophie du nerf, adhérent peu aux tissus voisins.

Pas de tuberculose péritonéale, pas d'ascite, rate adhérente au diaphragme, un peu scléreuse. — (Poids = 55 grammes). — Pas de fibrome utérin. — Les surrénales extérieurement et sur coupes ont un aspect normal. — Rien de particulier aux reins. — Ovaires normaux. — Foie (pesant 950 grammes), d'aspect normal, rien à la vésicule biliaire, pleine de bile verdâtre sans calculs.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE (1)

Coloration de HALLORY, MASSON, modifiée par LEROUX

I. Tumeur viscérale pulmonaire (planche II)

Au faible grossissement, la tumeur apparaît comme nettement limitée, séparée sans transition du parenchyme pulmonaire refoulé, atelectasié. La tumeur est formée de deux parties :

(1) Cette étude a été faite par M. Lucien Cornil, Préparateur au laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté de Médecine.

1° Des faisceaux de cellules allongées, formant des tourbillons ; 2° des plages plus claires de tissu réticulé d'apparence myxomateuse ; 3° des placards compacts, fortement colorés, assez généralement arrondis ; 4° des

c



PLANCHE II. — *Légende.*

- a) Zone de tissu compact à cellules fusiformes.
- b) Zones réticulées à cellules étoilées.
- c) Capillaires dilatés.

cavités vasculaires dilatées avec des parois scléreuses épaissies ; 5° des plages dégénératives plus ou moins nécrotiques.

Au fort grossissement : 1° Les zones fasciculées se montrent formées par un syncytium cellulaire, constitué par des éléments anastomosés, de forme allongée

à cytoplasme très finement fibrillaire ; les limites du cytoplasme sont imprécises. Ce cytoplasme est formé de noyaux allongés réguliers. En résumé, il s'agit de cellules mal individualisées où les noyaux sont semés dans un véritable syncytium fibrillaire. Autour de ce syncytium, il existe un réseau de fibrilles nettement séparées du cytoplasme, sans contact avec lui : fibrilles collagènes.

2° Les zones réticulées alternant avec les précédentes sont formées de cellules étoilées, irrégulières, dont les angles se prolongent en arborescences anastomosées entre elles — le cytoplasme est finement fibrillaire. — Le cytoplasme syncytial semé de noyaux, baigne dans une substance fondamentale fibrillaire, ayant les caractères tinctoriaux du collagène ; c'est cette substance fondamentale dont les éléments sont dissociés par l'œdème, dont l'aspect général vacuolaire rappelle les descriptions de fibromyxomes dans la maladie de Recklinghausen.

3° Les placards compacts apparaissent en continuité avec le stroma collagène de certaines plages de la tumeur et paraissent en certains points développés autour des axes vasculaires oblitérés.

4° Canaux vasculaires très nombreux, très dilatés, en rapport avec l'aspect macroscopique télangiectasique de la tumeur (Planche III). Les parois vasculaires sont épaissies, surchargées de collagène et présentant par places une dégénérescence hyaline et fibroïde. On peut observer d'ailleurs toutes les transitions entre les épaississements vasculaires et les oblitérations complètes notées plus haut.

3° La partie gauche de la planche III montre une raie de nécrose d'origine infarctoïde, ischémique probable.

II. Tumeur du cubital (planche IV).

Elle est constituée par une substance fondamentale réticulée dont les caractères histologiques, précisent

la nature collagène : fibrilles isolées ou accolées en faisceau. Dans cette masse on trouve de petits noyaux ronds, rappelant la névroglie des centres, et d'autres noyaux plus rares ovalaires ou fusiformes. Dans l'ensemble ces noyaux paraissent appartenir au syncytium, en d'autres points beaucoup moins fréquents, ils appartiennent à des éléments isolés à protoplasme basophile. Il est difficile de donner une interprétation définitive de cette coupe. Elle paraît peu différente du tissu gliomateux étoilé, réticulé de la planche II. Au milieu de ce tissu néoplasique,, cheminent de rares fibres nerveuses intactes, nettement visibles. A la périphérie, une série de fibres nerveuses sont refoulées en faisceau.

III. Tumeurs cutanées.

Immédiatement sous l'épithélium malpighien, on trouve une tumeur formée de tissu réticulé très clair, dont les cellules étoilées baignent dans une substance fondamentale fibrillaire d'apparence collagène.

Son aspect est intermédiaire entre celui du gliome du cubital et celui des zones réticulées de la tumeur pulmonaire.

IV. Petites tumeurs pleurales.

Même aspect que celui des tumeurs cutanées, mais plus grande richesse en fibrilles collagènes.

OBSERVATION II.

En fouillant la littérature médicale relative à ces tumeurs pleuro-pulmonaires, nous n'avons trouvé que cette observation de Mackie Whyte, publiée dans « *The Scottish and Surgical Journal* », en août 1907, que nous résumons.

A. B., âgé de 16 ans, venant consulter Mackie Whyte, le 5 novembre 1906, présentait les deux symptômes suivants :

1° *Pigmentation* : teint en général foncé, pigmentation punctiforme brune s'étendant à toute la peau, prenant par places l'aspect de taches, muqueuses intégrés, deux grains de beauté saillent sur le bord costal droit.

2° *Tumeurs cutanées disséminées* sur le tronc et les membres, quelques-unes sur le crâne, mobiles et quasi indolores, au nombre d'une cinquantaine environ, quelques-unes atteignant la grosseur d'une noix ; depuis l'âge de 8 ans le malade portait au cou de semblables tumeurs.

Le 9 décembre, Whyte, appelé à le consulter, le trouve au lit, très affaibli, mais tout à fait conscient. Les tumeurs cutanées, plus nombreuses, ont augmenté de volume, la pigmentation est plus marquée. La température normale le matin s'élève le soir, le pouls est rapide ; le petit malade a des secousses de toux pénibles. A l'inspection des poudrons, le sommet gauche présente de la matité et une respiration bronchique perçue en avant et en arrière. Whyte pense à la tuberculose pulmonaire, mais l'analyse des crachats est nettement négative. Un mois après, l'examen montre une matité du sommet gauche atteignant la quatrième côte en avant et l'angle de l'omoplate en arrière, des râles sous-crépitants s'entendent à la base du poumon gauche, le cœur est déplacé.

Peu de jours après, la voix s'affecta, le côté gauche du diaphragme se paralysa. Tout démontrait l'existence d'une tumeur au poumon gauche, évoluant très rapidement : « *All the signs pointed strongly to tumour of the left lung, rapidly growing* »... Whyte); plusieurs ponctions exploratrices ayant été faites sans apport de liquide.

La pigmentation s'intensifie, les nodules cutanés augmentent en nombre et en volume, sur la partie antérieure de l'avant-bras une série de petites tumeurs plus dures et

plus douloureuses se disposent en chapelet ; le malade devient rapidement cachectique, très dyspnéique, avec crises de suffocation. Il meurt le 22 février 1907. L'autopsie n'est pas mentionnée.

ÉTUDE CLINIQUE

Ces deux observations prouvent que des tumeurs pleuro-pulmonaires peuvent secondairement évoluer, au cours d'une Maladie de Recklinghausen. Il importe de savoir diagnostiquer ces deux affections.

L'observation I réalise le tableau clinique aussi complet que possible de la Neurofibromatose généralisée, nous allons mettre en relief les symptômes principaux en les groupant suivant les trois signes cardinaux de Recklinghausen.

1) *Tumeurs cutanées* innombrables, disséminées sur toute la surface du corps, confluentes au niveau du tronc et du cou, du volume d'un grain de mil à un grain de raisin environ, intradermiques, indolores, ayant la consistance mollesse d'un grain de raisin sans pépin.

Notons chez cette malade deux localisations rares des tumeurs cutanées (paume des mains, face interne de la joue droite).

2) *Tumeurs des nerfs périphériques*. — Ces tumeurs se différencient des tumeurs cutanées par leur douleur à la pression, leur dureté, leur disposition en chapelet le long du trajet des nerfs. Dans l'observation I, ce névrome du sciatique, volumineux, récidivant rapidement après excision pour devenir une énorme tumeur faisant le tour de la cuisse, peut être considéré comme étant la tumeur royale de Boudet.

3) *Pigmentation* punctiforme généralisée, et, de places en places, quelques taches pigmentaires constituant de véritables nævi.

La triade symptomatique ne se présente pas toujours

au complet, certaines formes ont une physionomie spéciale due à la préscence quasi exclusive d'un des éléments.

Les localisations pulmonaires relatées dans nos observations, ont une évolution différente. Dans le cas du médecin anglais Whyte, il s'agit d'un jeune homme de 16 ans, qui présente les deux premiers symptômes cardinaux de Recklinghausen (tumeurs cutanées et pigmentation), avec l'aspect clinique d'une tuberculose pulmonaire à son début. En effet, le malade, très amaigri, fait une poussée fébrile chaque soir, son pouls est rapide ; l'examen des poumons révèle au sommet gauche de la matité et une respiration rude.

Un mois après, le malade très affaibli, cachectique, présente une neurofibromatose plus caractérisée, la pigmentation se fonce, les tumeurs cutanées se multiplient, deviennent plus volumineuses, des tumeurs en chapelet apparaissent à l'avant-bras droit. L'examen des poumons montre une matité absolue du sommet s'étendant jusqu'au niveau de la quatrième côte en avant et de l'angle de l'omoplate en arrière, — des râles sous-crépitaux aux bases. L'analyse des crachats négative élimine l'hypothèse de la tuberculose pulmonaire, les ponctions exploratrices pratiquées en pleine zone de matité restent sans apport de liquide. Peu à peu les troubles de compression intra-thoracique s'accroissent, la voix s'affecte, le cœur se déplace, la dyspnée est pénible, angoissante. Le malade ne tarde pas à succomber à cette pneumopathie asphyxiante.

Dans le cas du Docteur Bergé, la malade âgée de 51 ans, atteinte d'une cyphoscoliose, présentait des troubles cardio-pulmonaires communs aux gibbeux. Sa neurofibromatose s'était surtout manifestée depuis l'âge de 30 ans. L'examen radioscopique du thorax révèle une opacité totale de l'hémithorax droit où domine la déformation squelettique, pas de toux, pas d'expectoration ; la dyspnée est progressivement intense. Il était difficile de diagnostiquer l'existence

d'une tumeur pulmonaire, avec cet ensemble de symptômes communs aux déformations squelettiques acquises.

Ces deux observations constituent deux aspects cliniques des localisations pulmonaires. Une forme aiguë chez un malade jeune présentant au début tout le syndrome d'une tuberculose pulmonaire commençante. Mais, rapidement, la matité du sommet s'étend, les troubles de compression intra-thoracique s'accroissent, les cordes vocales se paralysent, le cœur se déplace, la dyspnée progresse vers l'asphyxie.

Une forme subaiguë chez une malade âgée, dont les doigts hippocratiques témoignent de la lente évolution de la pneumopathie. Sa gibbosité gênant l'examen ne permet pas de délimiter exactement par la matité de bois et le silence respiratoire les limites de la tumeur. Cachexie profonde, sans fièvre, ni toux, ni expectoration. Une ponction exploratrice aurait pu révéler sans doute la masse dure ou l'épanchement pleural au voisinage de la tumeur. La radioscopie révèle une ombre dense mal définie, par la coexistence de pachypleurite et d'épanchement pleural. Mort par asphyxie lentement progressive.

CHAPITRE III

Anatomie Pathologique ⁽¹⁾

De notre étude histopathologique que faut-il retenir au point de vue de la conception anatomique de la Maladie de Recklinghausen ? Quels arguments pouvons-nous apporter dans la discussion de la théorie, qui, basée sur les conceptions de Held, et surtout de Nageotte, c'est-à-dire sur l'assimilation de la cellule de Schwann à une cellule névroglique périphérique, considère la Maladie de Recklinghausen comme une neurogliomatose à laquelle le tissu conjonctif n'a plus de part.

Avant d'aborder l'étude des gliomes périphériques, il convient de rappeler d'abord les caractères du tissu aux dépens duquel se développe cette tumeur.

La Névrogliie périphérique

La fibre nerveuse se compose de deux parties distinctes : une partie centrale : le cylindraxe avec ou sans gaine de myéline, une partie périphérique constante : la gaine de Schwann. La gaine de Schwann est constituée par une série de segments de cylindres réunis par les étranglements de Ranvier. Au milieu de l'espace interannulaire, se trouve le noyau de la cellule de Schwann et le gros amas de protoplasme périnucléaire. « De cet amas part de chaque côté un mince voile protoplasmique, dit Nageotte, continu,

(1) Travail fait au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de M. le Professeur agrégé Roussy, en collaboration avec MM. Lucien Cornil, Préparateur, et Charles Lestocquoy, Moniteur.

renforcé d'une ou deux travées longitudinales très pâles à bords très flous. Au voisinage des étranglements, l'aspect change complètement, il se forme plusieurs grosses travées longitudinales parfaitement nettes, qui renforcent le voile protoplasmique continu ;

c

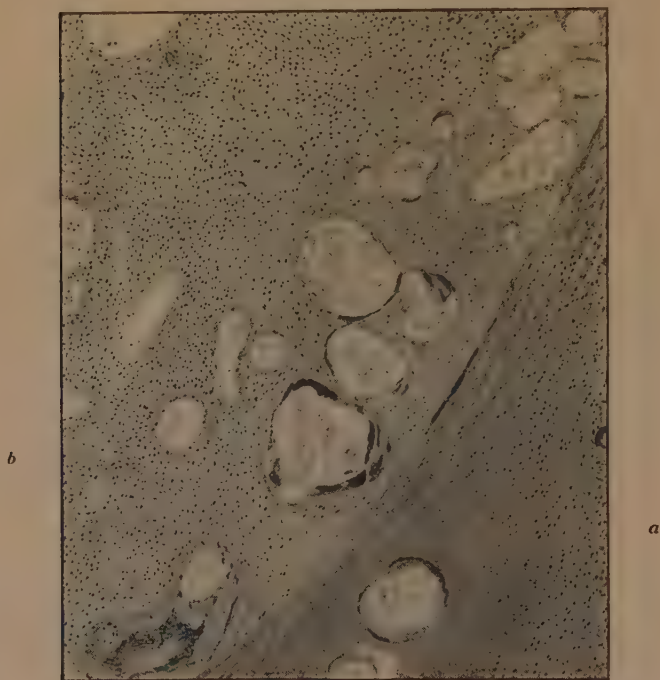


PLANCHE III. — *Légende.*

- a) Zone de nécrose.
- b) Vaisseaux télangiectasiques à parois épaissies surchargées de collagène et en voie de dégénérescence fibrinoïde.
- c) Tissu névroglie.

ces travées sont, en général, au nombre de quatre ; elles sont reliées entre elles par des anastomoses obliques, de sorte que l'ensemble constitue un filet à larges mailles qui enserre l'extrémité de chaque segment interannulaire. Les branches longitudinales

de ces réseaux marginaux aboutissent à une sorte de collier protoplasmique, qui entoure l'étranglement, et ce collier est commun aux deux espaces interannulaires voisins. Il découle de là que les cellules de Schwann voisines sont réunies intimement ensemble;

a



PLANCHE IV. — Légende.

- a) Fibrilles collagènes.
- b) Noyaux des cellules névrogliales.
- c) Fibres nerveuses.
- d) Vaisseaux avec des parois très épaissies, infiltrées de collagène.

elles constituent un tube syncytial qui s'étend sans interruption de l'origine à la terminaison du nerf. Quand les neurites vont se terminer dans un épithélium, la gaine cesse au contact de la basale, et dès

lors les neuriles rentrés dans l'ectoderme sont à nus, et ce sont les cellules épithéliales qui lui tiennent lieu de névroglie. »

Nageotte conclut en affirmant les rapports étroits qui existent entre la cellule, ou mieux le syncytium de Schwann et les prolongements protoplasmiques ramifiés des cellules névrogliales véritables. Cette conception est renforcée par l'étude de l'histogénèse du système nerveux. Le système nerveux dérive, en effet, du tube neural primitif, c'est-à-dire d'une gouttière, d'un plissement longitudinal de l'ectoderme dorsal. Dans le tissu ectodermique se différencient d'une part les neuroblastes (origine des cellules nerveuses et des neurites), d'autre part les cellules neuro-épithéliales (origine de la névroglie), cellules anastomosées formant un syncytium : le Neuroponge de His, dont en définitive dérive la gaine de Schwann.

De cette brève étude, il faut retenir : 1° La distinction fondamentale au point de vue embryogénique et au point de vue histologique, entre le tissu névroglial, formation ectodermique, et le tissu conjonctif, formation mésodermique ; 2° Le fait que la gaine de Schwann enveloppe complètement les fibres nerveuses, les sépare du tissu conjonctif et que cette gaine ectodermique, ne cesse que lorsque la fibre nerveuse pénètre dans la base des épithélium, c'est-à-dire lorsque le neurite est rentré dans l'ectoderme, son feuillet d'origine.

La Maladie de Recklinghausen

« La constitution des tumeurs périphériques de la Maladie de Recklinghausen a pour caractère fondamental, disent Lhermitte et Leroux, d'être formée par l'intrication de deux tissus, l'un compact résultant de la juxtaposition de cellules fusiformes, l'autre plus lâche, réticulé, formé de cellules à expansions protoplasmiques ramifiées et anastomosées entre les éléments voisins. »

Le tissu compact est formé d'éléments fusiformes parallèles les uns aux autres, formant des travées, des tourbillons, des fuseaux. La cellule elle-même est formée d'un noyau régulier ovoïde ou étiré, enveloppé dans un protoplasme mal limité, séparé des cellules voisines sans individualisation cellulaire, c'est-à-dire de type syncytial. Enfin, notons un caractère très important : le protoplasme est finement fibrillaire.

« La constitution du tissu réticulé est très différente de celle du tissu compact. Là, les éléments cellulaires ne présentent pas l'aspect fusiforme, mais, au contraire, celui de cellules étoilées aux expansions protoplasmiques, plus ou moins déliées et anastomosées avec les prolongements des éléments voisins. Ces éléments présentent, comme les précédents, un protoplasme fibrillaire. » (Lhermitte et Leroux),

Ces deux sortes d'éléments fusiformes et étoilés sont entourés de fibrilles nettement séparées des cellules, fibrilles fines et sinueuses formant un feutrage délicat, en certains points formant des bandes épaisses. Leur coloration par la technique de Masson, modifiée par Leroux, est nettement différente de celle des cellules, leur aspect est franchement celui du collagène.

Dans ces tumeurs d'ailleurs on peut trouver d'autre part de véritables travées épaisses de collagène en rapport avec des axes vasculaires. Ces axes vasculaires, fait capital, prennent ici un développement considérable et les tumeurs peuvent prendre l'aspect tégangiectasique. Les parois vasculaires sont épaissies, surchargées de collagène souvent transformé en hyaline.

« Parfois, disent Lhermitte et Leroux, la prolifération conjonctive est telle que la paroi considérablement hypertrophiée, sténose la lumière du vaisseau et aboutit à son oblitération totale, d'où résulte la formation d'un bloc fibro-hyalin au sein de la tumeur. » Cette description générale nous semble valable pour toutes les tumeurs périphériques nerveuses, cutanées,

viscérales, de la maladie de Recklinghausen. Certes, il y a des différences morphologiques suivant les cas, mais elles ne sont pas intenses. Le tissu compact peut prédominer, il peut manquer, toujours on retrouve au moins l'un des deux types cellulaires, fusiforme ou étoilé, toujours anastomosé, syncytial et fibrillaire ; autour des cellules une formation plus ou moins abondante de fibres collagènes. Un seul cas reste indécis : celui de notre tumeur du cubital (planche III), il devra faire l'objet d'études ultérieures.

Nature du tissu néoplasique

Voyons maintenant ce qui peut faire passer ces tumeurs pour des tumeurs fibreuses d'origine conjonctive et comment on peut les en distinguer, trois points sont à considérer : 1° La présence de collagène ; 2° L'aspect morphologique des cellules ; 3° La disposition des vaisseaux.

1° Quelle valeur faut-il donner à la présence de collagène, le collagène est-il spécifique de la cellule conjonctive, de la tumeur conjonctive ?

Jusqu'à ces dernières années, on a considéré le collagène trame du tissu conjonctif, comme faisant partie intégrante de la cellule conjonctive, différenciée en deux parties : endoplasme et exoplasme. Les recherches de Nageotte ont montré, au contraire, par des études des tissus de cicatrices, que les fibrilles collagènes apparaissent par transformation de la fibrine exsudée, ou, à son défaut, d'une autre substance albuminoïde, sans qu'il y ait substitution d'une matière à une autre. Quant à l'agent de cette transformation, c'est sans doute un ferment sécrété par les cellules conjonctives : les fibroblastes. Il n'y aurait donc pas rapport direct entre le collagène et le fibroblaste.

Il est certain que le plus souvent les cellules conjonctives paraissent être nécessaires à la formation des

fibres collagènes : à part la corde dorsale dont la gaine conjonctive s'organise chez les poissons, en l'absence de toute cellule mésodermique (Nageotte). D'autre part, Lhermitte et Leroux, ont montré récemment dans un cas de kyste échinococcique intra-ventriculaire, la précipitation de substance collagène au sein du tissu névroglique adulte.

Dans la maladie de Recklinghausen on ne peut conclure de la présence de collagène, à la présence de cellules conjonctives. Tout au plus, peut-on rapporter au conjonctif périvasculaire et à la coque conjonctive qui entoure la tumeur, certaines travées collagènes et les masses opaques, marques de l'oblitération vasculaire.

2° L'aspect morphologique des cellules est d'importance capitale ici, les cellules de nos tumeurs sont formées d'un protoplasme à contours peu nets, qui se prolonge en une arborisation fibrillaire élégante, anastomosée avec les arborisations des cellules voisines, parfois même le cytoplasme prend un aspect plus nettement syncytial et on peut rencontrer plusieurs noyaux. Enfin, à fort grossissement, le protoplasme se montre nettement fibrillaire, ceci s'oppose point par point à l'aspect des cellules conjonctives adultes nettement individualisées, et dont le cytoplasme n'est jamais fibrillaire. Ces aspects sont très nettement perçus avec la coloration de Nesson modifiée par Leroux, la cellule conjonctive et la cellule névroglique étant teintées par l'éosine, le collagène par le bleu Poirier.

3° Les vaisseaux diffèrent de ceux d'un fibrome, et se présentent avec un épaississement collagène périvasculaire considérable, par places, en voie de dégénérescence hyaline ou fibrinoïde, pouvant aller jusqu'à l'oblitération vasculaire.

4° Comme dans la plupart des gliomes, coïncidant avec des oblitérations vasculaires, on observe des

plages de nécrose et de transformation hyaline ; plus rarement on se trouve en présence de dégénérescence colloïde ; îlots anhytes faiblement acidophiles.

En résumé, ces tumeurs ne ressemblent en rien aux fibromes, dont elles diffèrent par l'aspect morphologique des cellules, les altérations vasculaires, les plages nécrotiques.

Leurs irrégularités cellulaires, leurs cellules bien individualisées, l'absence de vaisseaux pourvus de parois propres, leurs tendances métastatiques, en un mot leur caractère de tumeurs malignes non encapsulées, s'écartent tout à fait des gliomes toujours encapsulés.

Donc, aucun point de contact entre les tumeurs périphériques de la maladie de Recklinghausen et les tumeurs conjonctives. Au contraire, en faveur de l'origine névroglieue de ces tumeurs, on peut donner quatre arguments :

1° L'absence d'individualisation cellulaire, l'aspect syncytial.

2° L'ordination en bandes ou tourbillons des cellules fusiformes, rappelant l'aspect des gliomes réactionnels d'amputation.

3° La fibrillation du protoplasme des cellules fusiformes et la structure également fibrillaire des cellules « étoilées qui imposent le souvenir, d'éléments semblables dans les gliomes de l'encéphale. » (Lhermitte et Leroux).

4° La structure des vaisseaux, leurs parois épaissies par la substance fibro-hyaline, les oblitérations vasculaires.

De cette série d'arguments d'une part, de l'opposition très nette qu'il y a entre ces tumeurs et les tumeurs conjonctives, nous pouvons conclure avec Lhermitte et Leroux, à leur origine syncytial névroglieue ectodermique et les considérer comme des gliomes péri-

phériques développés aux dépens de la gaine de Schwann.

Y a-t-il une relation entre les gliomes à type périphérique et les gliomes centraux ? Tout récemment Lucien Cornil et Robin ont rappelé un cas de gliome à type mixte central et périphérique, gliome développé au niveau de la partie antérieure de la cinquième circonvolution temporale droite. La tumeur se composait de deux parties, l'une extracérébrale énucléable, dont la structure était nettement celle du gliome périphérique que nous venons d'étudier : du Schwannome ; l'autre centrale plongeant dans l'encéphale, présentant la structure des gliomes centraux de type adulte, formés de cellules astrocytaires avec protoplasme étoilé. Pour Lucien Cornil la tumeur centrale serait ici primitive et c'est son prolongement périphérique à caractère métastatique qui a pris le type de gliome périphérique.

CONCLUSIONS

1° La Maladie de Recklinghausen comporte assez souvent le développement de tumeurs viscérales, notamment du tractus digestif, et de l'appareil pleuro-pulmonaire. L'observation de MM. Bergé, Lestocquoy et Launay apportée dans cette thèse, est un remarquable exemple de très grosses tumeurs développées au niveau des deux plèvres.

2° Chez un malade atteint de neurofibromatose, et en même temps de cypho-scoliose, il faudra se garder d'attribuer toujours les phénomènes respiratoires d'ordre asphyxique, comme on y inclinerait facilement, à la congestion asystolique si commune des gibbeux. Il faudra penser à la présence possible de tumeurs compressives du poumon.

3° Les localisations viscérales de la Maladie de Recklinghausen, sont histologiquement de même type que les tumeurs cutanées, et que les tumeurs des nerf périphériques et des racines rachidiennes. Il n'y a donc ici, qu'une seule et même néoplasie, dont les aspects ne diffèrent que légèrement et dans des détails d'ordination seulement.

4° Il ne s'agit pas dans la Maladie de Recklinghausen, de tumeur conjonctive d'origine mésodermique. Les tumeurs sont toutes du type névroglique, ce sont des gîômes développés aux dépens de la gaine de Schwann, donc d'origine ectodermique.

5° Au point de vue de l'Histologie générale, la présence de collagène au milieu de ces éléments névrogliques est un argument de plus en faveur des théories, qui refusent à celui-ci la valeur d'un exoplasme, pour en faire une simple trame intercellulaire dénuée de toute spécificité histologique.

Le Président de Thèse,
LETULLE.

BIBLIOGRAPHIE

Lhermitte et Leroux. — Etude histologique générale des gliomes des nerfs périphériques, des racines rachidiennes et des gliomes viscéraux. — *Société de Neurologie*, 22 mars 1923.

Lhermitte et Leroux. — Gliomes typiques et atypiques. — *Bulletin de l'Association Française pour l'Etude du Cancer*, N° 4 et 5, 1920.

Desmarests, Lhermitte et Leroux. — Sur un cas de tumeurs des nerfs périphériques. — *Bulletin de l'Association Française pour l'Etude du Cancer*, 21 février 1922.

Lhermitte et Guccione. — Deux cas de gliofibromatose des nerfs acoustiques avec métastases dans le système nerveux central. — *Revue Neurologie*, 1909.

Massary et Walser. — Tumeur d'origine nerveuse probable développée dans la paroi gastrique. — *Société Médicale des Hôpitaux*, 28 février 1923.

Lhermitte et Dumas. — La glioneuromatose périphérique, type anatomique du syndrome de Recklinghausen. — *Revue de Neurologie*, 1907.

Roussy, Lucien Cornil, Leroux. — Tumeur méningée à type glial. — *Société de Neurologie*, 22 mars 1923.

Lucien Cornil et Robin. — A propos d'un cas de gliome à type mixte central et périphérique. — *Bulletin de l'Association Française pour l'Etude du Cancer*, N° 1, 1922.

Nageotte. — De l'organisation de la Matière dans ses rapports avec la vie.

Lucien Cornil et Ranvier. — Manuel d'histologie pathologique.

Lhermitte et Devé. — Sclérose collagène sous-épendymaire dans un cas de kyste échinococcique intra-ventriculaire. — *Société de Biologie*, 1922.
